






# Zatorowość płucna u chorych po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego – czy optymalizacja leczenia przeciwkrzepliowego jest możliwa?

Pulmonary embolism in patients after central nervous system haemorrhage – is it possible to optimise antithrombotic therapy?

Kamil Klimczyk<sup>1</sup> , Iwona Gorczyca<sup>2,3</sup> , Justyna Tracz<sup>4</sup> ,  
Anita Rosołowska<sup>4</sup> , Beata Woźakowska-Kapłon<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup>Oddział Wewnętrzny Szpitala Kieleckiego św. Aleksandra

<sup>2</sup>I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>3</sup>Katedra Profilaktyki Chorób Serca i Farmakoterapii Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>4</sup>Klinika Neurologii Świętokrzyskiego Centrum Neurologii w Kielcach

## Streszczenie

Prezentowano opisy 2 chorych, którzy po krwawieniu do ośrodkowego układu nerwowego doznali zatorowości płucnej, oraz trudności terapeutyczne związane z wyborem bezpiecznego leczenia przeciwkrzepliowego w ostrej zatorowości płucnej.

Słowa kluczowe: krwawienie, leczenie przeciwkrzepliowe, malformacja naczyniowa, zatorowość płucna

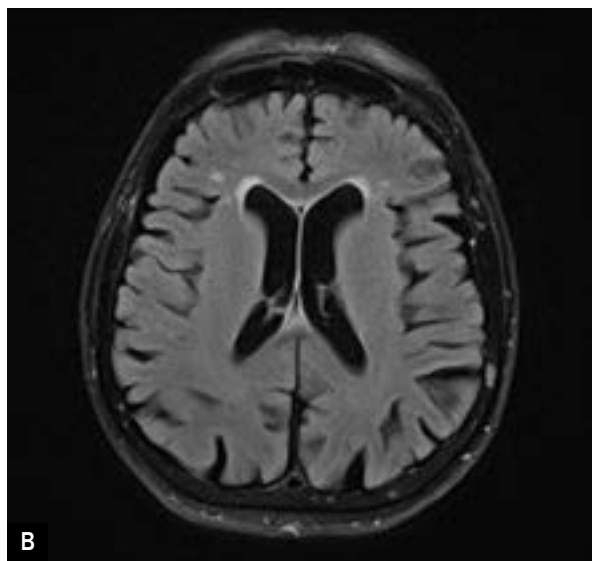
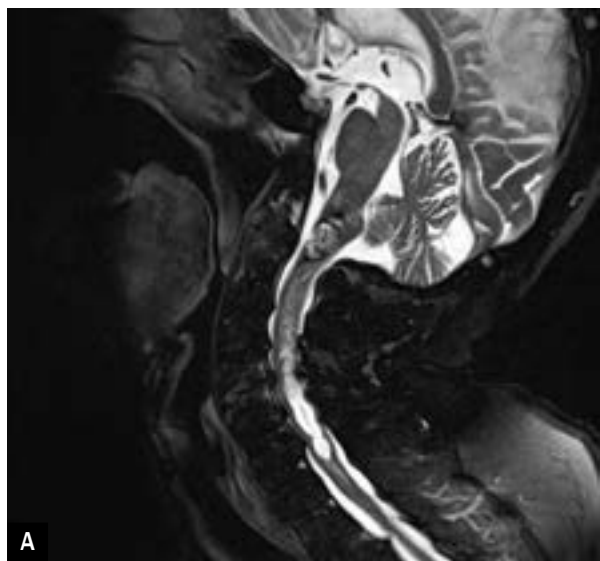
Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 593–597

## Wstęp

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) objawia się zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną (PE, *pulmonary embolism*). Zatorowość płucna jest trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po chorobie wieńcowej i udarze niedokrwinnym mózgu. W populacji ogólnej częstość jej występowania szacuje się na 71–117 przypadków na 100 tys. osób [1, 2]. Schorzenie to jest wywołane gwałtownym zamknięciem lub zwężeniem tętnicy płucnej lub jej rozgałęzień przez materiał zatorowy, który najczęściej pochodzi z żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy mniejszej. Rzadziej skrzepliny pochodzą

z żył górnej połowy ciała lub z jam prawego serca [3, 4]. Czynniki najsilniej predysponującymi do wystąpienia PE, uwzględnionymi w skali Wellsa i zmodyfikowanej skali Genewskiej, są: przebyty epizod VTE, rozległa operacja, unieruchomienie, trombofilie, choroba nowotworowa oraz podeszły wiek [4, 5].

U pacjentów z PE zaleca się leczenie przeciwkrzepliowe w celu zapobiegania nagłemu zgonowi i nawrotom VTE. Obecnie w leczeniu PE są zarejestrowane heparyny oraz fondaparinux (5–10 mg 1 ×/d.), a w ramach terapii doustnej antagoniści witaminy K (uzyskanie terapeutycznego INR 2,0–3,0) (VKA, *vitamin K antagonists*), a także apiksaban (10 mg 2 ×/d.), dabigatran (150 mg 2 ×/d.), edoksaban (60 mg 1 ×/d.) i riwaroksaban (15 mg 2 ×/d.) [6].



**Rycina 1.** Pacjentka 1. Obrazy T2-zależne rezonansu magnetycznego; głowa — lewa okolica czołowa; rdzeń — zmiana na granicy rdzenia przedłużonego i kręgowego na wysokości kręgu C2 z krwawieniem do wysokości trzonu kręgu C7

## Opisy przypadków

### Pacjentka 1.

Otyła pacjentka w wieku 80 lat, z przewlekłym zespołem wieńcowym, nadciśnieniem tętniczym, niedoczynnością tarczycy i cukrzycą typu 2, została przyjęta do kliniki kardiologii z powodu PE. Chorą hospitalizowano w klinice neurologii z powodu postępującego od miesiąca osłabienia, szczególnie odczuwanego w kończynach górnych i dolnych. W chwili przyjęcia do kliniki neurologii u chorej stwierdzono wiotki niedowład czterokończynowy. W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) kręgosłupa na poziomie kręgu szyjnego C2 uwidoczniiono naczyniaka jamistego z cechami krwawienia o wymiarach  $14 \times 10$  mm, natomiast poniżej, w obrębie rdzenia, zobrazowano sięgającą do wysokości kręgu szyjnego C7 hiperintensywną zmianę o wymiarach  $8,5 \times 75$  mm, także odpowiadającą krwawieniu (ryc. 1). W 3. dobie pobytu w klinice neurologii u chorej wystąpiła nagła duszność spoczynkowa. W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) nie obserwowano cech ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. W badaniach laboratoryjnych wykazano stężenie D-dimeru wynoszące  $37\,594 \mu\text{g/l}$  (norma  $0\text{--}500 \mu\text{g/l}$ ) oraz prawidłowe stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego i peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*). W badaniu echokardiograficznym nie obserwowano cech przeciążenia prawej komory ani dysfunkcji skurczowej lewej komory. W angiografii tomografii komputerowej (angio-CT, *angiography computed tomography*) klatki piersiowej uwidoczniiono materiał zatorowy w tętnicach do płata górnego i dolnego lewego płuca oraz do wszystkich płatów



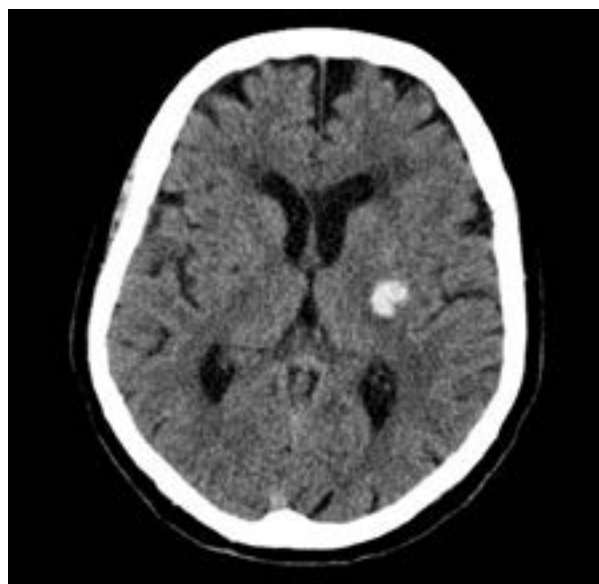
**Rycina 2.** Pacjentka 1. Angiografia tomografii komputerowej klatki piersiowej — materiał zatorowy w tętnicach płucnych

prawego płuca (ryc. 2). Nie stwierdzono klinicznych cech zakrzepicy żył kończyn dolnych. Przy przyjęciu do kliniki kardiologii chora była okresowo niewydolna oddechowo; obserwowano duszność i obniżoną saturację — zastosowano tlenoterapię bierną. W pierwszych dobach PE zastosowano enoksaparynę w dawce leczniczej  $80 \text{ mg}$  2 razy/dobę ( $1 \text{ mg/kg mc. } 2 \times/\text{d}$ ). Wykonano ponadto MRI głowy, stwierdzając w obu półkulach mózgu, w obrębie mózdzku, a także w śródmózgowiu i w pniu mózgu niezliczone, drobne ogniska bezsygnałowe odpowiadające złogom hemosyderyny po przebytych drobnych krwawieniach. Chorą konsultowano neurochirurgicznie, ze względu na liczne obciążenia przemawiające za niekorzystnym przebiegiem

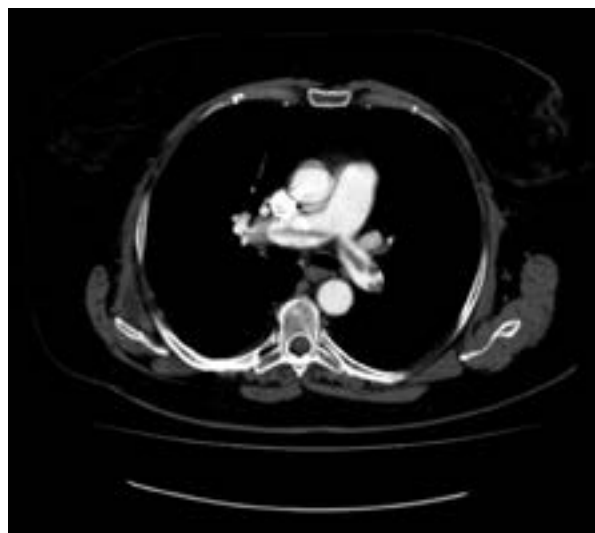
okresu okołozabiegowego oraz rozległy charakter jamy syringomielicznej. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia zachowawczego. W 6. dobie hospitalizacji przekazaną chorą do kliniki neurologii w celu dalszego leczenia. Wypisując pacjentkę do domu, po tygodniowym pobycie w klinice neurologii oraz po konsultacji neurochirurgicznej i kardiologicznej, zalecono kontynuację leczenia enoksaparyną w dawce zmniejszonej do 40 mg 2 razy/dobę w związku z wysokim ryzykiem powtórного krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W obserwacji 3-miesięcznej stan chorej pozostaje stabilny; stosuje heparynę drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular-weight heparin*).

## Pacjentka 2.

Chora z nadciśnieniem tętniczym, 74-letnia, została przyjęta do kliniki kardiologii z powodu PE. W 5. dniu pobytu w klinice neurologii, w której chorą hospitalizowano z powodu krwawienia śródmózgowego (ryc. 3), wystąpiła nagła silna duszność, która wybudziła chorą ze snu. W badaniu EKG nie stwierdzono cech ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego; obserwowano tachykardię zatokową, ujemne załamki T we wstędze przedsercowej. Stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego oraz BNP pozostawały prawidłowe, stężenie D-dimeru istotnie okazało się podwyższone do wartości 3500  $\mu\text{g/l}$ . W badaniu echokardiograficznym spośród nieprawidłowości sugerujących przeciążenie prawokomorowe obserwowano jedynie skrócenie czasu akceleracji (ACT, *acceleration time*) przepływu przez zastawkę płucną – 78 ms, z zawężeniem na ramieniu

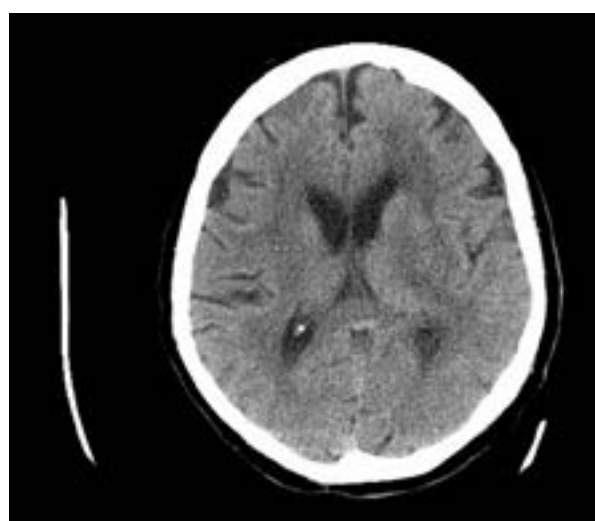


**Rycina 3.** Tomografia komputerowa głowy bez podania środka kontrastowego – krwawk śródmózgowy w strukturach głębokich po lewej stronie



**Rycina 4.** Pacjentka 2. Angiografia tomografii komputerowej klatki piersiowej – zator typu „jeździec”

wstępującym. W wykonanej angio-CT klatki piersiowej uwidoczniono materiał zatorowy zlokalizowany w pniu płucnym, w miejscu jego podziału na prawą i lewą tętnicę płucną (zator typu „jeździec”) (ryc. 4). Włączono LMWH w dawce 60 mg 2 razy/dobę (1 mg/kg mc. 2  $\times$ /d.). Wykonano kontrolne badanie CT głowy, w którym uwidoczniono jamę malacyjną po krwiaku śródmózgowym, nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia (ryc. 5). W trakcie hospitalizacji obserwowano całkowite ustąpienie duszności, objawy niedowładu połowicznego nieznacznie się wycofywały. Chorą wypisano do domu w stabilnym stanie ogólnym, wydolną krążeniowo i oddechowo, z zaleceniem stosowania enoksaparyny w dawce 60 mg 2 razy/dobę oraz konsultacji



**Rycina 5.** Tomografia komputerowa głowy po rozpoznaniu zatorowości płucnej – jama malacyjna po krwawieniu śródmózgowym

neurologicznej za 6 tygodni od wypisania w celu rozważenia zastosowania doustnego antykoagulantu. W obserwacji miesięcznej stan chorej pozostaje stabilny.

## Dyskusja

Zatorowość płucna jest objawem VTE i stanem wymagającym stosowania leczenia przeciwkrzepliowego [6]. Nowoczesne leczenie farmakologiczne PE już w fazie ostrej można rozpocząć od stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących PE u tych chorych z grupy niewysokiego ryzyka z PE, u których można zastosować doustne antykoagulanty, leki z tej grupy są preferowane bardziej niż VKA. Natomiast u chorych z grupy niewysokiego ryzyka, u których leczenie rozpoczyna się od terapii pozajelitowej, preferuje się LMWH oraz fondaparinuks bardziej niż heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*) [6].

U omawianych pacjentek stwierdzono PE niewysokiego ryzyka. Pacjentki te łączy zachorowanie, które wystąpiło po krwawieniu do OUN oraz związane z tym przeciwwskazania do stosowania standardowych schematów leczenia ostrej fazy PE. Malformacje naczyniowe mózgu stanowią heterogenną pod względem budowy i funkcji grupę wrodzonych lub nabytych nieprawidłowości naczyń mózgowych. Ze względu na coraz większą dostępność badań obrazowych są one coraz częściej wykrywane [7]. Naczyniaki jamiste stwierdzone u pierwszej opisanej chorej to rzadka, występująca u 0,6% populacji ogólnej, postać malformacji naczyniowych OUN [8]. Krwawienie do OUN naczynek jamistych jest najrzadziej spotykanym objawem tych malformacji; najczęściej objawiają się bólami głowy lub napadami padaczkowymi, a u zdecydowanej większości chorych pozostają bezobjawowe przez całe życie [9]. U omawianej chorej w następstwie licznych krwawień do OUN, które ujawniły się stosunkowo późno, w 9. dekadzie życia, doszło do unieruchomienia, które zapewne usposabiało do wystąpienia PE. U drugiej pacjentki wystąpił krwotok śródmózgowy – zapewne wskutek złej kontroli nadciśnienia tętniczego. Udar krwotoczny mózgu jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Od 30% do 50% chorych umiera w pierwszych 30 dniach, przy czym do połowy zgonów dochodzi w pierwszych 2 dniach od zachorowania [10].

Prezentowane przypadki ilustrują trudność w zakresie stosowania leczenia przeciwkrzepliowego w ostrej fazie PE u chorych z krwawieniem w OUN. Z jednej strony niezastosowanie leków przeciwzakrzepowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w przebiegu PE (u jednej z chorych był

to zator typu „jeździec”), z drugiej strony stosowanie leków obniżających krzepliwość krwi niekorzystnie wpływa na wielkość ognisk krwotocznych OUN [10]. Wobec braku dużych, kontrolowanych badań klinicznych omawiane zagadnienie stanowi nierozstrzygnięty dotychczas problem multidyscyplinarny, wspólny dla kardiologów i neurologów. Brakuje również piśmiennictwa, w którym połączono by problem krwawiących malformacji naczyniowych z PE. Przyjmując, że PE u prezentowanych chorych była spowodowana zidentyfikowanym czynnikiem, unieruchomieniem, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenie przeciwzakrzepowe należy prowadzić przez co najmniej 3 miesiące [6]. Przebyte krwawienie do OUN najsilniej determinowało wybór leczenia przeciwkrzepliowego. W charakterystykach produktów leczniczych wszystkich NOAC malformacje naczyniowe są wymieniane jako przeciwwskazania do zastosowania leków z tej grupy. Włączenie VKA u opisanych chorych także nie było możliwe ze względu na mało przewidywalny efekt działania i przeciwwskazanie do stosowania w ostrej fazie krwawienia do OUN. Najbezpieczniejszym leczeniem pozostawała LMWH, która jest bardziej preferowana niż UFH, ponieważ jej podanie wiąże się z niższym ryzykiem poważnych krwawień i małopłytkowości wywołanej heparyną [11]. U omawianych chorych w pierwszych dobach PE zastosowano terapeutyczne dawki enoksaparyny, zmniejszając przy wypisaniu dawkę u chorej z malformacjami naczyniowymi ze względu na wysokie ryzyko ponownego krwawienia.

## Podsumowanie

Optymalizacja postępowania w ostrej PE u chorych po krwawieniu do OUN była oparta na monitorowaniu parametrów wydolności układu krążenia oraz stanu neurologicznego, powtarzano badanie neurologiczne, badania obrazowe, a chorą z malformacjami naczyniowymi konsultowano także neurochirurgicznie. We wrześniu tego roku rozpoczęło się badanie ENRICH-AF (*Edoxaban for IntraCranial Hemorrhage Survivors With Atrial Fibrillation*), które jest poświęcone bezpieczeństwu leczenia przeciwkrzepliowego edoksabanem u chorych z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym. Liczymy, że przysłuży się ono lepszemu zrozumieniu i dobieraniu właściwej terapii u chorych, u których jednocześnie leczenie przeciwkrzepliowe jest wskazane i przeciwwskazane.

## Konflikt interesów

BWK: honoraria wykładowe dla firm Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer. IG: honoraria wykładowe dla firm Boehringer Ingelheim, Bayer.

## Abstract

We here present descriptions of two patients who after bleeding to the central nervous system sustained pulmonary embolisms, and we discuss the therapeutic difficulties connected with the choice of safe antithrombotic treatment in acute pulmonary embolism.

Key words: haemorrhage, antithrombotic therapy, vascular malformation, pulmonary embolism

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 593–597

## Piśmiennictwo

1. Bounameaux H, Perrier A. Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol J*. 2003; 4(2): 97–103, doi: [10.1038/sj.thj.6200238](https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200238), indexed in Pubmed: [12750727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12750727/).
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1): I4–I8, doi: [10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66), indexed in Pubmed: [12814979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814979/).
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(3): 370–372, doi: [10.1161/ATVBAHA.108.162545](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162545), indexed in Pubmed: [18296591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18296591/).
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98(4): 756–764, indexed in Pubmed: [17938798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938798/).
5. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117(1): 93–102, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204), indexed in Pubmed: [18086925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086925/).
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehz405](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405), indexed in Pubmed: [31504429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504429/).
7. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke*. 2010; 41(1): 21–26, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.566018](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.566018), indexed in Pubmed: [19926839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926839/).
8. Sayama CM, Osborn AG, Chin SS, et al. Capillary telangiectasias: clinical, radiographic, and histopathological features. *Clinical article. J Neurosurg*. 2010; 113(4): 709–714, doi: [10.3171/2009.9.JNS09282](https://doi.org/10.3171/2009.9.JNS09282), indexed in Pubmed: [19817536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19817536/).
9. Tang SC, Jeng JS, Liu HM, et al. Diffuse capillary telangiectasia of the brain manifested as a slowly progressive course. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15(1-2): 140–142, doi: [10.1159/000067136](https://doi.org/10.1159/000067136), indexed in Pubmed: [12499724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12499724/).
10. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006; 37(1): 256–262, doi: [10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8), indexed in Pubmed: [16339459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339459/).
11. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010; 44(6): 994–1002, doi: [10.1345/aph.1M615](https://doi.org/10.1345/aph.1M615), indexed in Pubmed: [20442353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20442353/).